



تعیین مقادیر سرمی هموسیستئین و هیپرهموسیستئینی در شمال خلیج فارس*

دکتر علی موحد^۱، سید مجتبی جعفری^۲، دکتر محمد زکی عباسی^۳، دکتر رها پازکی^{۴*}، دکتر مهرناز کاتبی^۵، دکتر ایرج نبی‌پور^۶

^۱استادیار بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۲کارشناس ارشد ایمونولوژی، آموزشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۳استادیار ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۴پزشک عمومی، پژوهشگر مرکز پژوهش‌های سلامت خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۵دانش‌آموخته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۶دانشیار غدد درون‌ریز و متابولیسم، مرکز پژوهش‌های سلامت خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

چکیده:

زمینه: هموسیستئین یک اسید آمینه غیرضروری محصول متیلاسیون میتوئین که اسید آمینه ضروری است، می‌باشد. نشان داده شده که مقادیر افزایش یافته هموسیستئین پلاسما در بزرگسالان با خطر بیماری‌های عروقی همراه است. ما در این مطالعه سطح هموسیستئین پلاسما و توزیع سنی و جنسی آن را در سه شهر بوشهر، گناوه و دیلم بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها: تعداد ۱۶۹۹ نفر از ساکنین منطقه شمال خلیج فارس به روش نمونه‌گیری چند مرحله‌ای خوشه‌ای انتخاب گردیدند و نمونه ناشتای خون از آنان اخذ شد. هموسیستئین سرم با استفاده از روش آنزیم ایمونواسی با دقت یک میکرومول در لیتر اندازه‌گیری شد. هیپرهموسیستئینی در میزان بیش از ۱۴ میکرومول در لیتر تعریف شد.

نتایج: میانگین سرمی هموسیستئین $14/63 \pm 7/08$ میکرومول در لیتر شامل $17/27 \pm 6/63$ برای مردان و $12/73 \pm 6/78$ میکرومول در لیتر برای زنان بود. سطح هموسیستئین سرم رابطه‌ای با سن نداشت. شیوع هیپرهموسیستئینی ۵۱/۲ درصد (۲۲/۲ درصد در زنان و ۲۹ درصد در مردان) به دست آمد.

بحث: سطح هموسیستئین در جمعیت عمومی شمال خلیج فارس بالا است. بررسی دقیق‌تر برای یافت علل و عوامل هموسیستئین بالا و نیز رابطه آن با سطح فولیک اسید و ویتامین ب ۱۲ ضروری است.

واژگان کلیدی: هموسیستئین، قلب و عروق، ویتامین ب ۱۲، فولیک اسید

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۹/۱۵ - پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۱۰/۱۵

* این پروژه از پروژه‌های مصوب مرکز پژوهش‌های سلامت خلیج فارس می‌باشد که در قالب پایان‌نامه دانشجویی مقطع دکترای حرفه‌ای انجام گردیده است.

** بوشهر، خیابان امام خمینی، مرکز پژوهش‌های سلامت خلیج فارس، تلفن: ۰۷۷۱-۲۵۴۱۸۲۸ Email: pazkipg@bpums.ac.ir

مقدمه

هموسیستئین یک آمینواسید سولفوردار غیر ضروری است که از دمتیلاسیون میتونین که یک آمینو اسید ضروری است حاصل می‌شود (۱). نشان داده شده است که مقادیر افزایش یافته هموسیستئین ناشتا در بزرگسالان با خطر افزایش بیماری‌های قلبی عروقی انسدادی همراه است (۲)، در عین حال مقادیر افزایش یافته هموسیستئین خطر آترواسکلروز، سکنه مغزی، سکنه قلبی، آلزایمر و اختلالات شناختی دوره سالخوردگی، ناهنجاری‌های تولدی در زنان باردار و به طور کلی مرگ و میر را افزایش می‌دهد (۳).

گرچه توزیع غلظت سرمی هموسیستئین در جمعیت‌های سایر کشورها مطالعه شده است، اطلاعات درباره این اسید آمینه و نیز غلظت سرمی فولات و ویتامین ب ۱۲ در جمعیت ایرانیان سالم و نیز رابطه آن با سن و جنس کم و یا خارج از دسترس است (۴).

گل بهار و همکاران (۲۰۰۳)، در مطالعه‌ای بر روی ۴۰۲ شرکت کننده بالای ۱۵ سال در شیراز نشان دادند که میزان هموسیستئین سرم دارای تفاوت‌های وابسته به سن و جنس بود و به طور معنی‌داری در مردان بیش از زنان بود (۵).

در مطالعه دیگری صادقیان و همکاران بر روی ۲۹۴ بیمار کمتر از ۴۵ سال که در بخش آنژیوگرافی انتخابی قلبی عروقی بستری شده بودند نشان دادند که هموسیستئین سرم به طور قابل توجهی در مردان شرکت کننده بیش از گروه شاهد بود (۶).

سله‌اب و همکاران (۱۹۹۹) در یک مطالعه مقطعی بر روی ۳۵۶۳ مرد و ۴۵۲۳ زن بالای ۱۲ سال شرکت کننده در سومین بررسی ملی تغذیه و سلامتی نشان دادند که غلظت هموسیستئین سرم با افزایش سن

افزایش می‌یافت. میزان هموسیستئین در تمام سنین در مردان بیش از زنان بود (۷).

جکز و همکاران (۱۹۹۹) نیز در مطالعه‌ای بر روی ۳۷۶۶ مرد و ۴۸۱۹ زن نشان دادند که غلظت هموسیستئین در بین گروه‌های سنی افزایش یافته و در مردان بیش از زنان بود (۸). ما در این مطالعه مقطعی که بخشی از مطالعه قلب سالم خلیج فارس است، سطح هموسیستئین سرم و توزیع سنی و جنسی آن و شیوع هیپرهموسیستئینمی را در سه شهر بوشهر، گناوه و دیلم تعیین نمودیم.

مواد و روش کار

مطالعه قلب سالم خلیج فارس مطالعه‌ای برای تعیین عوامل خطر قلبی عروقی در میان جمعیت منطقه شمالی خلیج فارس و برای تعیین پروژه‌های مداخله‌ای جامعه محور جهت ایجاد تغییرات شیوه زندگی است. در مرحله اول این طرح در یک مطالعه مقطعی شیوع رفتارهای پرخطر، بیماری ایسکمیک عروق قلب و عوامل خطر آن تعیین گردیده و در مرحله دوم یک پروژه چند مداخله‌ای برای کاهش بیماری قلبی و عروقی اجرا می‌شود.

در مرحله اول با استفاده از نمونه‌گیری چند مرحله‌ای طبقه بندی شده خوشه‌ای ۳۰۰۰ نفر از افراد بالای ۲۵ سال از بندر بوشهر، گناوه و دیلم تعیین گردید. (شیوع حوادث عروق قلبی در بندر بوشهر با جمعیت ۱۵۰ هزار نفر ۴۸۱/۰۵ و ۱۵۶/۶۱ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر به ترتیب برای مردان و زنان است) آزمایشات در سال ۸۳-۱۳۸۲ انجام گرفت. کلیه آزمودنی‌ها بین ساعت ۷/۵-۹/۵ صبح به صورت ناشتا مورد مطالعه قرار گرفتند.

هموسیستئین ارزیابی شدند. از موارد مورد مطالعه ۳۷/۷ درصد بین ۲۵ تا ۳۴ سال، ۲۷/۵ درصد بین ۳۵ تا ۴۴ سال، ۲۲/۹ درصد بین ۴۵ تا ۵۴ سال و ۱۱/۵ درصد بین ۵۵ تا ۶۶ سال بودند. میانگین سن شرکت کنندگان $40/63 \pm 11/41$ سال بود ($40/61 \pm 11/51$ سال برای مردان و $40/65 \pm 11/34$ سال برای زنان) میانگین هموسیستئین سرمی $14/63 \pm 7/08$ میکرومول در لیتر بود که این میزان برای مردان $17/27 \pm 6/63$ و برای زنان $12/78 \pm 6/78$ میکرومول در لیتر اندازه‌گیری شد ($P < 0/001$). جدول ۱، میانگین هموسیستئین سرم را بر حسب سن و جنس نشان می‌دهد.

جدول ۱: میانگین هموسیستئین تام سرم (میکرومول در لیتر)

بر حسب سن و جنس در ساکنین شمال خلیج فارس

جنس	گروه سنی (سال)	تعداد	(انحراف معیار) میانگین
مرد	۲۵-۳۴	۲۶۸	۱۶/۸۶ (۶/۴۷)
	۳۵-۴۴	۲۰۸	۱۷/۰۷ (۶/۶۰)
	۴۵-۵۴	۱۵۰	۱۷/۸۶ (۷/۰۸)
	۵۵-۶۶	۸۴	۱۸/۰۲ (۶/۴۲)
زن	۲۵-۳۴	۳۷۱	۱۲/۴۱ (۷/۰)
	۳۵-۴۴	۲۵۷	۱۲/۹۱ (۶/۵۷)
	۴۵-۵۴	۲۳۷	۱۲/۸۴ (۶/۵۵)
	۵۵-۶۶	۱۱۲	۱۳/۲۶ (۷/۰۶)

توزیع شرکت کنندگان در میزان‌های هموسیستئین کمتر از ۱۰، ۱۵-۱۰، ۳۰-۱۵ و بیش از ۳۰ میکرومولی در لیتر برای مردان به ترتیب ۳/۸ درصد (۶۴ نفر)، ۱۲/۴ درصد (۲۱۱ نفر) ۲۳/۷ درصد (۴۰۳ نفر) ۲/۱ درصد (۳۵ نفر) بود. این مقادیر در زنان به ترتیب ۲۰/۴ درصد (۳۴۶ نفر)، ۱۸/۸ درصد (۳۱۹ نفر)، ۱۷/۵ درصد (۲۹۸ نفر) و ۱/۴ درصد (۲۳ نفر) بود.

حد آستانه هموسیستئین در صدف‌های ۵، ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۹۰ و ۹۵ درصد به ترتیب ۳/۲، ۵/۸، ۱۰/۱، ۱۴/۲، ۱۸/۷، ۲۳/۳ و ۲۷/۶ میکرومول در لیتر بود.

یک نمونه ناشتای خون از شرکت کنندگان اخذ گردید. تمامی نمونه‌ها بلافاصله سانتریفوژ و جدا شدند و در مرکز پژوهش‌های سلامت خلیج فارس در روز جمع‌آوری نمونه‌ها با استفاده از یک اتو آنالیزر سلکترا ۲ (شرکت Vital Scientific، اسپانیا)، هلدن) آنالیز شدند. یک آنزیم ایمونواسی برای اندازه‌گیری سطوح تام هموسیستئین خون استفاده گردید. دقت کیت DRG هموسیستئین EIA (شرکت بین المللی DRG، آمریکا) یک میکرومول در لیتر با دامنه تغییر کمتر از ۲۰ درصد بود. هیپره‌موسیستئینی در مقادیر بیشتر از ۱۴ میکرومول در لیتر تعریف شد. از آنجا که هموسیستئین در سلول‌های قرمز خونی پس از نمونه‌گیری انجام می‌گیرد. بنابراین سرم‌ها بلافاصله پس از جمع‌آوری برای پرهیز از افزایش کاذب جدا گردیدند. تداخلات DRG هموسیستئین کمتر از ۱۰ درصد برای بیلی‌روبین، هموگلوبین، چربی‌ها، پروتئین‌ها و گلوبول‌های قرمز بود.

داده‌های کیفی به صورت تعداد و درصد و داده‌های کمی به صورت میانگین انحراف معیار و چارک ارائه شدند. از آزمون کای مربع برای تعیین رابطه دو متغیر کیفی و از آزمون تی مستقل برای مقایسه داده‌های کمی در دو گروه مستقل استفاده گردید. از آزمون همبستگی پیرسون برای تعیین ارتباط بین داده‌های کمی استفاده گردید. داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ۹/۰۵ (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) و با استفاده از یک کامپیوتر IBM با خطای آماری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

تعداد ۱۶۹۹ نفر (۴۲/۰ درصد مرد و ۵۸/۰ درصد زن) از جمعیت مورد مطالعه جمعیت جهت تعیین مقادیر

با توجه به حدود آستانه برای چارک‌های هموسیستئین توزیع هموسیستئین سرمی شرکت کنندگان در چارک‌های مختلف بر حسب گروه سنی و جنسیت در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲: توزیع شرکت کنندگان در هر جنس و گروه سنی بر اساس چارک

هموسیستئین					
چارک هموسیستئین (درصد) *					
جنس	گروه سنی (سال)	۱	۲	۳	۴
مرد	۲۵-۳۴	۱۰/۴	۲۱/۶	۳۶/۶	۳۱/۳
	۳۵-۴۴	۱۰/۶	۲۴	۲۷/۴	۳۸
	۴۵-۵۴	۸	۱۸/۷	۳۳/۳	۴۰
	۵۵-۶۶	۶	۲۶/۲	۲۸/۶	۳۹/۳
	همه گروه‌های سنی	۹/۴	۲۲/۳	۳۲/۲	۳۶/۱
زن	۲۵-۳۴	۳۸/۷	۲۹/۸	۱۴/۵	۱۶/۹
	۳۵-۴۴	۳۲	۲۵/۱	۲۶/۶	۱۶/۲
	۴۵-۵۴	۳۳/۵	۲۶/۴	۲۳/۴	۱۶/۷
	۵۵-۶۶	۳۷/۵	۲۲/۳	۱۹/۶	۲۰/۵
	همه گروه‌های سنی	۳۵/۵	۲۶/۹	۲۰/۵	۱۷/۱

* حدود آستانه برای صدک‌های ۲۵، ۵۰، ۷۵ درصد به ترتیب ۱۰/۱، ۱۴/۲ و ۱۸/۷ میکرومول در لیتر بود.

فراوانی هیپرهموسیستئینمی بیش از ۱۴ میکرومول در لیتر (۵۱/۲ درصد (۸۷۰ نفر) بود که شامل ۲۲/۲ درصد در زنان و ۲۹ درصد در مردان بود ($P < 0.001$). در مجموع ۶۹/۱ درصد از مردان و ۳۸/۲ درصد از زنان دچار هیپرهموسیستئینمی بودند. هیپرهموسیستئینمی در مردان در گروه‌های سنی ۲۵-۳۴، ۳۵-۴۴، ۴۵-۵۴ و ۵۵-۶۶ سال به ترتیب ۳۷/۸ درصد (۱۸۶ نفر)، ۲۷/۶ درصد (۱۳۶ نفر)، ۲۲/۶ درصد (۱۱۱ نفر) و ۱۱/۸ درصد (۵۸ نفر) بود.

این فراوانی در زنان و در گروه‌های سنی فوق به ترتیب ۳۱/۹ درصد (۱۲۰ نفر)، ۲۹/۸ درصد (۱۱۲ نفر)، ۲۶/۱ درصد (۹۸ نفر) و ۱۲/۲ درصد (۴۶ نفر) مشاهده گردید.

بحث

هموسیستئین از متابولیسم میتوین و در محل تقاطع دو مسیر متابولیک تشکیل می‌شود (۹). غلظت

پلاسمایی آن بسیار متغیر است اما غلظت داخل سلولی به صورت طبیعی در یک دامنه محدود باقی می‌ماند (۱۰). مطالعات بسیار زیادی رابطه بین هموسیستئین و بیماری قلبی عروقی را بررسی کرده‌اند و نشان داده‌اند که بیماران دچار CAD به طور قابل توجهی هموسیستئین ناشتای بالاتری داشته‌اند. قابل ذکر است که سطوح هموسیستئین در این بیماران حتی پس از اشباع میتوین نیز در چندین مطالعه بالا باقی مانده است (۱۱)، مطالعات بسیاری نیز هموسیستئین را به عنوان عامل خطر مستقلی برای بیماری‌های قلبی عروقی مطرح کرده‌اند (۱۴-۱۱) این احتمال مطرح است که برخی عوامل دیگر هر دو مورد هیپرهموسیستئینمی و CAD را مستعد می‌کنند (۱۱) در عین حال نشان داده شده است که هر ۳ میکرومول در لیتر کاهش در هموسیستئین تام می‌تواند با ۱۶ درصد کاهش در بیماری ایسکمیک قلب ۲۵ درصد

کاهش در ترومبوز ورید عمقی و ۲۴ درصد کاهش در سکنه مغزی همراه باشد (۵).

مکانیسم‌هایی که در مورد اثر آتروژن هموسیستئین مطرح است شامل مواردی چون کاهش متیلاسیون DNA و بیان ژن‌های مؤثر در رشد و تمایز سلولی، تولید استرس اکسیداتیو، تولید التهاب عروقی به وسیله تغییر بیان $TNF-\alpha$ و نیتریک اکسید، اختلال عملکرد اندوتلیال به دلیل افزایش التهاب، تغییر متابولیسم لیپوپروتئین‌های ماکروفاژی و کبدی به وسیله افزایش جذب LDL تغییر یافته، ایجاد هیپرتروفی و تغییرات مکانیک گردش خون میکروسکوپی و افزایش ضخامت ایتیمیا می‌باشد (۱۰).

بررسی‌های مختلف رابطه سطوح هموسیستئین سرم را با عوامل متعددی مانند عوامل عفونی (۱۵) و تعیین کننده‌های تغذیه‌ای مانند فولات و ویتامین ب ۱۲ نشان داده است (۵) و مشاهده شده است که افراد دارای سطوح کم فولات و ویتامین ب ۱۲ دارای سطوح هموسیستئین بالاتر بوده‌اند (۱۶ و ۱۷). از طرف دیگر مصرف کنندگان فولات سطح هموسیستئین کمتری داشته‌اند (۱۸). متأسفانه در کشور ما اطلاعات کمی در مورد وضعیت سرمی هموسیستئین و رابطه آن با سن و جنس و نیز سطوح فولات و ب ۱۲ در دسترس است (۴) و گرچه مطالعه ما بزرگترین مطالعه جمعیتی در ایران برای بررسی سطح سرمی هموسیستئین است، یکی از محدودیت‌های مطرح برای آن عدم ارزیابی سطوح فولات و ویتامین ب ۱۲ به عنوان عوامل تعیین کننده سطح هموسیستئین و نیز عواملی مانند ویتامین ب ۶ و سطح کراتینین به عنوان عوامل مرتبط با سطح بالای هموسیستئین بوده است (۴).

میانگین به دست آمده برای هموسیستئین در مطالعه ما $14/63 \pm 7/08$ میکرومول در لیتر بود. این در حالی

است که مقادیر مختلف سطح هموسیستئین در کشورهای مختلف از ۶ میکرومول در لیتر در ژاپن تا ۱۳ میکرومول در لیتر در آفریقای جنوبی متغیر بوده است (۵). در میان مطالعاتی که در ایران و بر روی افراد سالم صورت گرفته است میانگین هموسیستئین در مطالعه ما تقریباً با مطالعه فخرزاده و همکاران با حجم نمونه مشابه همخوانی دارد (۴). میانگین هندسی هموسیستئین تام سرم در مطالعه مذکور $15/46 \pm 1/5$ میکرومول در لیتر بوده است. اما سطح هموسیستئین مطالعه ما از مطالعه گل بهار و همکاران بیشتر بوده است (۵). به نظر می‌رسد حجم نمونه کمتر مطالعه اخیر و نوع نمونه‌گیری خاص آن مطالعه که با استفاده از دفتر راهنمای تلفن صورت گرفته است، گروه اقتصادی اجتماعی خاصی را وارد مطالعه نموده است. در عین حال از آنجا که مطالعه گل بهار عوامل مؤثر بر افزایش سطح هموسیستئین شامل کراتینین بالا، مصرف فعلی ویتامین ها و مکمل ها، مصرف الکل و دخانیات و درمان ضد تشنج را از مطالعه خارج کرده است، داده‌های به دست آمده نمی‌تواند بیانگر سطح هموسیستئین جمعیت عمومی باشد (۵).

میانگین سطح هموسیستئین به طور متوسط یک میکرومول در لیتر در مردان بیشتر از زنان است (۱۹) و (۲۰)، اما در مطالعه ما سطح هموسیستئین سرمی در مردان $4/46$ میکرومول در لیتر بیش از زنان بود که این اختلاف با اختلاف جنسی به دست آمده در مطالعه فخرزاده و همکاران مطابقت می‌کند (۴).

میزان هموسیستئین بیشتر در مردان می‌تواند ناشی از توده عضلانی بیشتر و ساخت کراتین فسفات بیشتر در مردان، اثر کاهش دهنده استروژن در زنان و تفاوت در سطح ویتامین‌ها باشد (۱، ۲۱-۲۳). در مطالعه ما بالعکس مطالعات دیگران میانگین هموسیستئین

یافت گردیده است (۱۶) و با در نظر گرفتن پرخاطر بودن منطقه، سطوح بالای هموسیستین در جمعیت شمال خلیج فارس منطقی به نظر می‌رسد.

از طرف دیگر فخرزاده و همکاران در مطالعه خود در کنار سطوح بالای هموسیستین در جامعه ایرانی، شیوع بالای کمبود فولات و ویتامین ب ۱۲ را نیز گزارش کردند (۴).

با وجود نقص مطالعه ما، به دلیل عدم اندازه‌گیری فولات و ویتامین ب ۱۲، به نظر می‌رسد در کشور ما به دلایل متعدد نظیر پخت نادرست سبزیجات و عدم غنی سازی محصولات غله‌ای با فولیک اسید، کمبود فولیک اسید مطرح باشد (۴ و ۵). نشان داده شده است که پخت طولانی مدت سبزیجات تا ۹۰ درصد فولات را از بین می‌برد (۳۳).

در نهایت یافته‌های مطالعه ما تأیید کننده سطوح بالای هموسیستین در جمعیت عمومی ایران است. بررسی دقیق‌تر رابطه هموسیستین و عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی در منطقه، در کنار اندازه‌گیری سطوح فولات و ویتامین ب ۱۲ و بررسی رابطه میان آنها و نیز مداخلاتی در زمینه بررسی اثر درمانی هموسیستین بالا بر میزان بروز مجدد حوادث عروقی و مرگ و میر می‌تواند اطلاعات بیشتری در زمینه تعیین علل مقادیر بالای هموسیستین و اثر آن بر بیماری‌های قلبی عروقی در منطقه ارائه نماید.

تفاوتی در میان گروه‌های سنی مختلف نداشت و رابطه‌ای مهم میان سن و هموسیستین یافت نشد (۴، ۵، ۷ و ۸). که به نظر می‌رسد واضح‌ترین دلیل آن بالا بودن میزان هموسیستین سرم در گروه‌های سنی پایین‌تر باشد. در حقیقت در جمعیت مورد مطالعه ما میزان هموسیستین سرم در افراد جوان‌تر با افراد مسن برابری می‌کند.

دلایلی که به طور کلی برای بالا بودن هموسیستین در سن بالا مطرح شده است غلظت‌های پایین فولات، کمبود ویتامین ب ۱۲ در اثر سوء جذب و اختلالات عملکرد کلیوی، و اختلال متابولیسم کلیوی هموسیستین می‌باشد (۲۴ و ۲۹-۲۵).

در مطالعه ما شیوع هیپره‌موسیستینمی (هموسیستین > ۱۴ میکرومول در لیتر) نیز بیش از مطالعات دیگر کشورها بود (۵، ۷، ۸، ۳۰ و ۳۱)، اما با مطالعه فخرزاده و همکاران بر روی جمعیت سالم ایرانی مطابقت داشت (۴).

براساس یافته‌های مطالعه نبی پور و همکاران، جامعه شمال خلیج فارس، یک جامعه پرخاطر و دارای عوامل خطر متعدد بیماری‌های قلبی عروقی است (۳۲).

با توجه به آنکه در مطالعات مختلف رابطه بین عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی و سطوح بالای هموسیستین نشان داده شده است (۱۲) و همچنین رابطه میان حوادث کرونری با سطح هموسیستین

References:

1. Malinow MR. Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. J Intern Med 1994; 236: 603-17.
2. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. N Engl J Med 1995; 332: 286-91.
3. Faraci FM. Hyperhomocysteinemia: a million ways to lose control. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 371-3.
4. Fakhrazadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R, et al. Total plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 status in healthy Iranian adults: the Tehran homocysteine survey (2003-2004)/a cross-sectional population based study. BMC Public Health 2006; 6: 29.
5. Golbahar J, Rezaian G, Bararpour H.

- Distribution of plasma total homocysteine concentrations in the healthy Iranians. *Clin Biochem* 2004; 37: 149-51.
6. Sadeghian S, Fallahi F, Salarifar M, et al. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in premature coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2006; 6:38.
7. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med* 1999; 131: 331-9.
8. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 482-9.
9. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 131-8.
10. Hankey GJ, Eikelboom JW, Ho WK, et al. Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *Med J Aust* 2004; 181: 314-8.
11. Booth GL, Wang EE. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2000; 163: 21-9.
12. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-81.
13. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
14. Rosolova H, Simon J, Mayer O Jr, et al. Unexpected inverse relationship between insulin resistance and serum homocysteine in healthy subjects. *Physiol Res* 2002; 51: 93-8.
15. Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, et al. Correlation of hyper homocysteinaemia and *Chlamydia pneumoniae* IgG seropositivity with coronary artery Disease in a general population. *Heart Lung Circ* 2007, doi:10.1016/j.hlc.2007.02.100.
16. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, et al. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution. The Hordaland Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:263-70.
17. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270:2693-8.
18. Setola E, Monti LD, Galluccio E, et al. Insulin resistance and endothelial function are improved after folate and vitamin B12 therapy in patients with metabolic syndrome: relationship between homocysteine levels and hyperinsulinemia. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:483-9.
19. Andersson A, Brattstrom L, Israelsson B, et al. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1992; 22:79-87.
20. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening, and treatment. *Arch Intern Med* 1998; 158:1301-6.
21. Morris MS, Jacques PF, Selhub J, et al. Total homocysteine and estrogen status indicators in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 140-8.
22. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, et al. Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:550-3.
23. Nygrad O, Vollset SE, Refsum HM. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274:1536-3.
24. Tucker KL, Selhub J, Wilson PW, et al. Dietary pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 1996; 126:3025-31.
25. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, et al. Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 52:495-502.
26. Bostom A, Brosnan JT, Hall B, et al. Net uptake of plasma homocysteine by the rat

- kidney in vivo. *Atherosclerosis* 1995; 116:59-62.
27. Mijatovic V, Kenemans P, Jakobs C, et al. A randomized controlled study of the effects of 17beta-estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 91:432-6.
28. van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA, et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:328-34.
29. Norlund L, Grubb A, Fex G, Leksell H, et al. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36:175-8.
30. Lim HS, Heo YR. Plasma total homocysteine, folate, and vitamin B12 status in Korean adults. *J Nutr Sci Vitaminol* 2002; 48: 290-7.
31. Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, et al. Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:587-93.
۳۲. امیری م، امامی س ر، نبی پورا و همکاران. عوامل خطر ساز بیماریهای قلبی- عروقی در بندر بوشهر بر اساس پروژه مونیکیای سازمان جهانی بهداشت؛ پروژه قلب سالم خلیج فارس. طب جنوب ۱۳۸۲؛ سال ششم، شماره ۲: ۱۵۱-۶۰.
33. Dawson DW, Waters HM. Malnutrition: folate and cobalamin deficiency. *Br J Biomed Sci* 1994; 51:221-7.